

## Enfermedad de McArdle (enfermedad de depósito de glucógeno tipo V)

### McArdle disease (type V glycogen storage disease).

Agustín Hernández López,<sup>1</sup> Paul A Zamora Falcón,<sup>1</sup> Luis A Guízar García<sup>2</sup>

#### Resumen

**ANTECEDENTES:** La enfermedad de McArdle, también conocida como enfermedad por depósito de glucógeno tipo V, es una miopatía metabólica y hereditaria de tipo autosómico recesivo, en la que hay mínima o nula producción de la enzima glucógeno fosforilasa en el músculo y se distingue por intolerancia al ejercicio, además de concentraciones altas de creatina cinasa, que puede llegar a causar rhabdomiólisis.

**CASO CLÍNICO:** Paciente masculino de 25 años, atendido en el servicio de Medicina Interna por miopatía y creatina cinasa elevada en el que la electromiografía fue normal y la biopsia muscular no mostró datos específicos, pero por estudio genético se estableció el diagnóstico de enfermedad de McArdle.

**CONCLUSIONES:** En la enfermedad de McArdle los estudios de laboratorio, electrodiagnóstico e imagen pueden ser normales e inespecíficos; debe sospecharse en personas jóvenes con intolerancia a la actividad física.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad de McArdle; enfermedad por depósito de glucógeno tipo V; miopatía; glucógeno; creatina cinasa.

#### Abstract

**BACKGROUND:** McArdle disease, also known as type V glycogen storage disease, is an autosomal recessive hereditary metabolic myopathy, in which there is minimal or no production of the glycogen phosphorylase enzyme in muscle and is characterized by exercise intolerance, in addition to elevated creatine kinase levels, which can lead to rhabdomyolysis.

**CLINICAL CASE:** A 25-year-old male patient, cared at the Internal Medicine service for myopathy and increased creatine kinase in whom the electromyography was normal and the muscle biopsy did not provide specific data, but the diagnosis of McArdle disease was concluded by genetic study.

**CONCLUSIONS:** In McArdle disease laboratory, electrodiagnostic, and imaging studies may be normal and nonspecific. This disease should be suspected in young people with intolerance to physical activity.

**KEYWORDS:** McArdle disease; Type V glycogen storage disease; Myopathy; Glycogen; Creatine kinase.

<sup>1</sup> Residente de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Médico adscrito al servicio de Medicina Interna. Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.

**Recibido:** 29 de marzo 2023

**Aceptado:** 18 de julio 2023

#### Correspondencia

Agustín Hernández López  
agustin.hl@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Hernández-López A, Zamora-Falcón PA, Guízar-García LA. Enfermedad de McArdle (enfermedad de depósito de glucógeno tipo V). Med Int Méx 2024; 40 (8): 542-546.

## ANTECEDENTES

La deficiencia de miofosforilasa, también conocida como enfermedad de depósito de glucógeno tipo V o enfermedad de McArdle, es un padecimiento poco frecuente, autosómico recesivo, que se origina por la existencia de una mutación en el gen PYGM (isoforma muscular de glucógeno fosforilasa), causa una miofosforilación deficiente de glucógeno en el músculo esquelético, necesaria para obtener energía.

En términos clínicos, se manifiesta con fatigabilidad de inicio rápido durante el ejercicio, calambres y dolor muscular, puede haber mioglobinuria y rabdomiólisis hasta en un 50% de los casos. Las características clínicas inespecíficas hacen que el diagnóstico sea difícil, que puede retrasarse hasta 29 años, catalogando a los pacientes con problemas psiquiátricos, reumatológicos o neuromusculares, por lo que, ante la sospecha clínica, puede hacerse la prueba de isquemia del antebrazo; sin embargo, para confirmar el diagnóstico, debe tomarse una biopsia muscular y hacer pruebas genéticas, la más eficiente es la secuencia genética de PYGM. En la actualidad no existe un tratamiento específico, pero sí hay medidas que pueden ayudar a mejorar la calidad de vida y disminuir la frecuencia e intensidad de los síntomas.

## CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 25 años, con antecedente de hipotonía y dificultad para la deambulación. Refirió episodios de debilidad muscular proximal, simétrica, en repetidas ocasiones sin afectación para las actividades de la vida diaria. Un año antes tuvo un cuadro de rabdomiólisis después de practicar actividad física; sin afectación renal posterior, sin protocolo de estudio ni seguimiento.

Posterior a practicar ejercicio aeróbico de moderada intensidad (caminata de 15 minutos), inició con mialgias en la región de la cintura escapular y las extremidades inferiores que se aliviaron con reposo e hidratación; 48 horas después tuvo exacerbación de los síntomas, con mialgias que incapacitaban la deambulación; además, coluria. En la valoración inicial la creatina cinasa se reportó en 76,156 U/L, recibió tratamiento con hiperhidratación. A la exploración física no se observaron datos de importancia (funciones mentales, nervios del cráneo, cerebelo, sensibilidad sin alteraciones, fuerza en las cuatro extremidades y sus regiones en escala de Daniels 5/5).

Los estudios de laboratorio (**Cuadro 1**) mostraron incremento de la creatina cinasa, deshidrogenasa láctica (DHL), aldolasa y creatinina. Como parte del procedimiento diagnóstico se solicitaron electrolitos séricos, panel viral para hepatitis B, C y VIH, perfil TORCH, pruebas de función tiroidea, anticuerpos antinucleares, todos con reporte negativo. El examen general de orina reportó hemoglobina positiva, sin eritrocitos. La electromiografía arrojó reporte de estudio de neuroconducción motora y sensitiva dentro de límites normales. El estudio de la biopsia en el tríceps izquierdo tuvo reporte de músculo esquelético con datos de edema entre las fibras musculares. La tinción de Masson no mostró fibrosis; no se observó inflamación en tinciones de inmunohistoquímica CD4 y CD8.

Durante su hospitalización se mantuvo en tratamiento con hidratación intravenosa, al curarse la rabdomiólisis y la lesión renal aguda, se decidió su alta hospitalaria por mejoría clínica y se dio seguimiento en la consulta externa para continuar el tratamiento de la miopatía. Al sospechar miopatía de origen genético debido a los antecedentes y los estudios de laboratorio iniciales, se solicitó secuencia de nueva generación para glucogenosis 8b, con reporte positivo del PYGM locus 11q13.1 GRCh38: 11:64,746,388-64,760,71.

**Cuadro 1.** Reportes de los estudios de laboratorio

Estudio	Valor reportado	Valores de referencia
Creatina cinasa (U/L)	76,156	55-170
DHL (U/L)	1255	50-150
Aldolasa (U/L)	9.5	1-7.5
Creatinina (mg/dL)	1.7	0.8-1.3

## DISCUSIÓN

La deficiencia de miofosforilasa o enfermedad de McArdle es poco frecuente, hereditaria, autosómica recesiva, metabólica de depósito del glucógeno tipo V en el músculo esquelético. Es la miopatía metabólica más frecuente.<sup>1,2</sup>

La incidencia de la enfermedad varía, según la bibliografía, entre 1:100,000 y 1:350,000.<sup>1</sup> Se desconoce su prevalencia exacta pero es una enfermedad poco frecuente.<sup>3</sup>

La deficiencia de la miofosforilasa se debe a una mutación en el gen PYGM, localizado en el cromosoma 11q13. Se han reportado cerca de 147 mutaciones patogénicas y 39 polimorfismos.<sup>4</sup> De forma fisiológica, esta enzima es decisiva en la regulación de la homeostasia de la glucosa y la producción de energía, porque inicia la degradación de glucógeno a glucosa-1-fosfato al remover residuos de alfa-1,4-glucosidasa de la molécula de glucógeno. Al haber deficiencia de miofosforilasa, el músculo esquelético es incapaz de obtener energía del depósito de glucógeno por medio de glucólisis.<sup>5</sup>

Los síntomas son similares a los de cualquier miopatía metabólica: calambres musculares, mialgias, debilidad muscular, fatiga durante los primeros minutos de ejercicio e, incluso, rhabdomiólisis, que puede no tener un factor desencadenante claro. Las manifestaciones musculares y la gravedad de los síntomas pueden variar entre cada individuo, la rhabdomiólisis es la manifestación más grave y sobreviene en la

mitad de los casos si se practica actividad física extenuante. Ésta se caracteriza por incremento de la creatina cinasa, generalmente mayor de 1000 UI/L, y mioglobina, que se excreta por la orina, provocando lesión renal y mioglobinuria.<sup>1,6</sup>

También se ha descrito el fenómeno de *second wind* o segundo aire, patognomónico de esta enfermedad, que se caracteriza por alivio de los síntomas tras un periodo de reposo o después de 10 minutos de actividad física de intensidad moderada constante, que puede explicarse porque, al aumentar el flujo sanguíneo, las fibras musculares pueden tomar glucosa de la sangre y convertir en glucosa-6-fosfato, que entra al ciclo de la glucólisis.<sup>5,7</sup>

Esta enfermedad debe sospecharse en personas jóvenes con intolerancia al ejercicio, que tienen incremento de la enzima creatina cinasa, mioglobinuria o rhabdomiólisis. Hasta el 99% de los pacientes tiene incremento de creatina cinasa, incluso en reposo, mientras que la mioglobinuria ocurre en el 50% de los casos,<sup>8</sup> esta última se sospecha si la orina es roja y el examen general de orina reporta hemoglobina, sin eritrocitos.<sup>9</sup>

Deben descartarse otras enfermedades más frecuentes que se manifiesten como miopatías, incluidos los desequilibrios hidroelectrolíticos, distiroidismo, infecciones virales y miopatías inflamatorias autoinmunitarias. Una vez que se han descartado estas enfermedades, se hace la prueba del antebrazo o de isquemia anaeróbica, que consiste en demostrar que no hay

incremento de lactato o piruvato en sangre venosa posterior a la movilización, lo que indica alteración en la degradación de glucógeno a lactato;<sup>10</sup> aunque esta prueba puede dar falsos positivos si hay otros defectos de glicólisis o glucogenosis, o falsos negativos en pacientes muy débiles.<sup>5</sup>

Los estudios confirmatorios de la enfermedad incluyen el histopatológico y la secuencia genética. En la biopsia del bíceps braquial o vasto lateral no se observa reacción histoquímica para miofosforilasa y nula actividad de la enzima. Además, pueden observarse depósitos de glucógeno subsarcolémico o intermiofibrilar.<sup>5</sup>

La secuencia genética de PYGM es la prueba diagnóstica más eficiente y menos invasiva. Hasta el momento se han descrito más de 100 mutaciones, pueden ocurrir en cualquier parte del exón, las más frecuentes son la p.R50X y la p.G205S, aunque pueden variar según el grupo étnico al que pertenezca el paciente.<sup>10</sup>

En la actualidad no hay un tratamiento específico o curativo. El tratamiento no es farmacológico; un consumo alto de carbohidratos simples (20-40 g de fructosa o glucosa) 5 minutos antes del ejercicio mejora la tolerancia y disminuye el riesgo de rabdomiólisis.<sup>11</sup> Las dietas cetogénicas han demostrado alivio de los síntomas, sobre todo en episodios de rabdomiólisis.<sup>4</sup>

Se recomienda practicar ejercicio de intensidad leve a moderada de manera regular (caminata a paso ligero o ciclismo) porque puede mejorar la capacidad oxidativa mitocondrial muscular.<sup>4,10</sup> Actualmente se han efectuado estudios con el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina ramipril a dosis de 2.5 mg al día con resultados prometedores.<sup>12</sup>

En una revisión sistemática de Cochrane, otros tratamientos no han demostrado beneficio en

esta enfermedad, como el valproato de sodio, vitamina B<sub>6</sub>, dieta rica en proteína o grasas, tampoco el glucagón, altas dosis de creatina, ni la administración complementaria de aminoácidos de cadena ramificada.<sup>6</sup>

Es importante dar seguimiento multidisciplinario cada año o antes si hay exacerbación de los síntomas, con evaluación física, indicaciones de dieta y ejercicio y consejo genético.<sup>6</sup>

## CONCLUSIONES

En la enfermedad de McArdle los estudios de laboratorio, electrodiagnóstico e imagen pueden ser normales e inespecíficos; debe sospecharse en personas jóvenes con intolerancia a la actividad física.

## REFERENCIAS

1. Quinlivan R, Buckley J, James M, et al. McArdle's disease: clinical review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 1182-8. doi: 10.1136/jnnp.2009.195040
2. Tarnopolsky MA. Metabolic myopathies. *Muscle Neuromuscular Junction Disorders* 2022; 28 (6): 1752-1777. doi: 10.1212/CON.0000000000001182
3. Díez Morrondo C, Pantoja Zarza L, San Millán Tejado B. Enfermedad de McArdle: presentación de 2 casos clínicos. *Reumatol Clin* 2016; 12 (3): 161-163. DOI: 10.1016/j.reuma.2015.06.003
4. Llaveró F, Arrazola A, Luque M, Gálvez P, et al. McArdle disease: new insights into its underlying molecular mechanisms. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 5919. doi: 10.3390/ijms20235919
5. Leite A, Oliveira N, Rocha M. McArdle disease: a case report and review. *Int Med Case Rep J* 2012; 1-4. doi: 10.2147/IMCRJ.S28664
6. Martín MA, Lucía A, Arenas J, et al. Glycogen storage disease type V. 2006. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*® Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
7. Calheiros-Cruz T, Caamaño-Vara MP, Villar-Fernández B, et al. McArdle's disease (glycogen storage disease type V): A clinical case. *Arch Case Rep* 2018; 2: 019-023. DOI: 10.29328/journal.acr.1001010
8. Lucía A, Ruiz JR, Santalla A, et al. Genotypic and phenotypic features of McArdle disease: insights from the Spanish national registry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83 (3): 322-8. doi: 10.1136/jnnp-2011-301593

9. Liu JJ, Jones JS, Rao PK. Urinalysis in the evaluation of hematuria. *JAMA* 2016; 315 (24): 2726-7. doi:10.1001/jama.2016.5050
10. Lucia A, Nogales-Gadea G, Pérez M, et al. McArdle disease: what do neurologists need to know? *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4 (10): 568-577. doi: 10.1038/ncpneuro0913
11. Quinlivan R, Martinuzzi A, Schoser B. Pharmacological and nutritional treatment for McArdle disease (glycogen storage disease type V). *Cochrane Database of Syst Rev* 2014. doi: 10.1002/14651858.CD003458.pub5
12. Martinuzzi A, Liava A, Trevisi E, et al. Randomized, placebo-controlled, double-blind pilot trial of ramipril in McArdle's disease. *Muscle Nerve* 2008; 37 (3): 350-357. doi: 10.1002/mus.20937

#### AVISO PARA LOS AUTORES

*Medicina Interna de México* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: [www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login](http://www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login) podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.